

급성 백혈병 환자에서 거핵구 이형성과 염색체 3q 이상과의 관련성 분석

이용화 · 이경아 · 김선희

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 임상병리과학교실

3q Chromosomal Abnormalities Associated with Dysmegakaryopoiesis in Acute Leukemias

Yong-Wha Lee, M.D., Kyung A Lee, M.D., and Sun-Hee Kim, M.D.

Department of Clinical Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background : Abnormalities of chromosome 3q21-26 in patients with hematologic malignancies have been suggested to be associated with normal or elevated platelet counts and abnormal megakaryopoiesis. However, the relationship and pathogenic mechanisms are not yet clear. Therefore, we have attempted to clarify the relation of the chromosome 3q abnormalities with dysmegakaryopoiesis in 23 leukemia patients.

Methods : We reviewed retrospectively bone marrow studies, cytogenetic analyses and clinical records of 229 patients with leukemia (AML, ALL or CML in blastic crisis) between 1995 and 1999 with the emphasis on thrombocytopenia, chromosome 3q abnormalities, and dysmegakaryopoiesis in bone marrow.

Results : Among 229 leukemia patients, 9 patients (3.9%) had chromosome 3q abnormalities, 11 (4.8%) had dysmegakaryopoiesis and 13 (5.7%) showed normal to increased platelet counts. The platelet count of 9 patients with chromosome 3q abnormalities ranged from $7 \times 10^9/L$ to $1623 \times 10^9/L$ and 6 of them had decreased numbers of platelets and megakaryocytes, and two patients had dysmegakaryopoiesis. Among them, three patients had an increased number of megakaryocytes with dysmegakaryopoiesis and showed t (2; 3)(q31; q25) or inv (3)(q21q26). They showed a good response to standard chemotherapy. 8 of 10 patients, but neither thrombocytopenia nor chromosome 3q abnormalities, had normal or an increased number of megakaryocytes.

Conclusions : No major prognostic influence was found due to the presence of large numbers of dysplastic megakaryocytes and normal to increased platelet counts in acute leukemia and seemingly were not uniquely associated with changes involving chromosome 3q and abnormalities of 3q21 and 3q26 associated with dysplastic megakaryocytes. (*Korean J Clin Pathol* 2001; 21: 18-23)

Key words : Dysmegakaryopoiesis, Chromosome 3q, Thrombocytopenia

서 론

대부분의 급성 백혈병 환자는 진단시 말초 혈액에서 혈소판 감

소증을 포함한 범혈구 감소증을 보인다. 그러나 inv(3)(q21q26) 혹은 t(3;3)(q21;q26) 등과 같이 3번 염색체 장완의 band 21과 26사이에 재배열이 있는 경우에는 골수 검사상 미세거핵세포 증가 등의 거핵세포 이형성 및 수적 증가를 보이고, 말초 혈액에서 혈소판 감소증이 없었던 예가 보고되어 왔으며[1-5], 이러한 3q 염색체 이상은 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병의 아세 포성 발증기 및 골수이형성 증후군 환자의 극히 일부에서 관찰되는 것으로 알려져 있다[6]. 3q21q26 이상과 관련된 질환군은 3q26에 위치하는 것으로 알려진 Evi-1 유전자 및 3q26와 3q27

접 수 : 2000년 10월 6일 접수번호 : KJCP1435
수정본접수 : 2000년 12월 19일
교 신 저 자 : 김 선 희
우 135-710 서울시 강남구 일원동 50
삼성서울병원 임상병리과
전화 : 02-3410-2704, Fax : 02-3410-2719

*본 연구는 1999년도 삼성서울병원 임상연구비 지원에 의해 이루어졌음.

사이에 위치하는 thrombopoietin (TPO) 등과 같은 혈소판 생성 인자와 연관된 유전자의 비정상적 발현에 의한 것으로 설명되어 왔지만[7, 8], 3q21q26 이상이 있는 환자에서 TPO 유전자 전사의 활성화가 증명되지 않아 이 유전자를 혈소판 증다증의 직접적인 원인으로 볼 수 없다는 상반된 보고도 있었다[9, 10]. 또한 3q 염색체 이상 없이도 거핵세포의 이형성을 포함한 혈소판 증다증이 관찰된 예와, 3q 염색체 이상이 있음에도 불구하고 거핵세포 계열의 특별한 이형성 등이 관찰되지 않았던 예 등[1]이 보고되고 있어 아직까지 두 소견 사이의 연관성에 대해서는 논란의 여지가 있으며, 이 질환군 자체의 임상적 의의도 불분명한 실정이다. 이에 저자들은 1995년 1월부터 1999년 1월까지 삼성서울병원 임상병리과에서 골수검사가 시행되었던 급성 백혈병 환자중 염색체 검사상 3q 이상을 보였거나 일반혈액 검사에서 혈소판 감소증이 없었던 총 23예에 대하여 임상양상, 골수검사 소견 및 세포유전학적 소견 등을 종합적으로 분석하여 염색체 3q 이상과 거핵구 이형성과의 관련성 및 임상적 특성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1995년 1월부터 1999년 1월까지 삼성서울병원 임상병리과에서 시행된 골수검사에서 급성 백혈병 및 만성 골수성 백혈병의 아세포성 발증기 등으로 진단되었던 환자 총 229예 중, 말초혈액 검사에서 $150 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 감소증이 없었던 10예, 염색체 검사에서 3q의 이상을 보였던 9예와 골수검사에서 거핵세포 계열의 심한 이형성증을 보였던 4예 등 총 23예를 대상으로 하였다.

2. 방법

대상이 되는 각 증례의 진단 당시의 골수 검사와 세포유전학 검사를 재검토하였고 의무기록을 통해 임상 소견을 후향적으로 조사하였다.

1) 형태학적 관찰

말초혈액과 골수 흡인액의 도말 슬라이드에 대한 Wright-Giemsa 염색후 백혈병 세포의 염색형태를 관찰하고, 동시에 Peroxidase, Sudan black B, Periodic acid-Schiff (PAS), α -naphthyl acetate esterase (ANAE) 등의 세포화학 염색을 실시하여 FAB 분류기준에 따라 급성 백혈병을 진단하였다[11].

2) 염색체 검사

골수검체를 해파린 용기에 채집하였으며, 채혈 후 24시간 이내에 배양을 시작하였다. RPMI 1640 배지, 10% 우태아혈청, penicillin-streptomycin과 L-glutamin을 혼합한 배양액을 사용하여

단기배양법, methotrexate를 이용한 고정도 분염법 및 thymidine 배양법을 동시에 시행하였다. methotrexate를 첨가한 플라스크와 첨가하지 않은 두 개의 플라스크를 각각 $37^\circ C$, 5% CO_2 에서 16시간동안 배양한 후 methotrexate를 첨가한 플라스크와 thymidine 배양법을 위한 플라스크의 세포를 세척하고 thymidine을 첨가하여 5시간동안 다시 배양하였다. 세 개의 플라스크에 colcemid를 모두 첨가하여 배양한 후 0.075M KCl 저장용액으로 처리하고 3:1 비율의 methanol 및 glacial acetic acid 혼합액으로 고정하였다. 세포부유액을 적절한 슬라이드를 건조 및 노화시킨 후에 GTG (G-bands by trypsin using Giemsa) 분염법을 실시하여 염색체를 판독하였다. 염색체 명명은 International System for Human Cytogenetics Nomenclature (ISCN) 1995[12]의 명명 규약에 준하였다.

결 과

조사대상 환자 23예 중 16세 이상의 성인이 19예, 소아가 4예였으며, 2세부터 78세까지의 연령분포를 보였다. 질환별로는 급성 골수성 백혈병 19예(M0: 1, M1: 4, M2: 7, M3: 1, M4: 2, M5: 1, M7: 2, secondary: 1), 급성 림프구성 백혈병 2예, 만성 골수성 백혈병의 아세포성 발증기 1예, 그리고 급성 이중표현형 백혈병 1예로 구성되어 있었다.

염색체 3q의 이상은 9예(3.9%)에서 관찰되었고 거핵세포의 이형성과 혈소판 수의 정상 혹은 증가는 각각 11예(4.8%)와 13예(5.7%)에서 관찰되었다. 염색체 3q의 이상이 관찰되었던 9예의 혈소판수의 분포는 $7 \times 10^9/L$ 에서 $1623 \times 10^9/L$ 까지의 다양한 분포를 보였으며 중앙값은 $72 \times 10^9/L$ 이었다. 이 중 혈소판수의 감소를 보인 6예 모두에서 골수의 거핵세포의 수도 감소되어 있었고 6예 중 2예에서 거핵세포의 이형성이 관찰되었으며 이 2예의 염색체 핵형은 각각 $t(1:3)(q25;q23)$ 과 $t(3:3)(q21;q26)$ 이었다. 이 중 1예는 적혈구계열의 이형성도 동반되어 있었다. 염색체 3q의 이상이 관찰되었던 예 중 거핵세포의 이형성없이 혈소판수가 정상이었던 예는 없었다. 혈소판 수의 감소가 없었던 나머지 3예는 급성 골수성 백혈병 2예와 급성 림프구성 백혈병 1예로 구성되어 있었는데 혈소판수가 각각 $230 \times 10^9/L$, $1623 \times 10^9/L$ 와 $143 \times 10^9/L$ 로 정상이거나 증가되어 있었고 골수검사상 모두 거핵세포의 수적 증가가 관찰되었으며 거핵세포의 이형성이 있었다(Fig. 1). 이 중 1예는 적혈구와 과립구 계열에서도 이형성이 관찰되어 전 계열의 이형성이 있었으나 염색체 핵형 분석상 $t(2:3)(q31;q25)$ 외의 이상은 관찰되지 않았다. 나머지 2예는 거핵세포의 이형성만을 보였는데 2예 모두 염색체 핵형 분석상 $inv(3)(q21q26)$ 만을 보였다(Fig. 2). 혈소판 수의 감소가 없었던 3예 모두 치료에 대한 반응정도가 매우 양호하여 완전관해를 보였다.

염색체 3q의 이상 소견없이 말초혈액의 혈소판 수가 정상이었

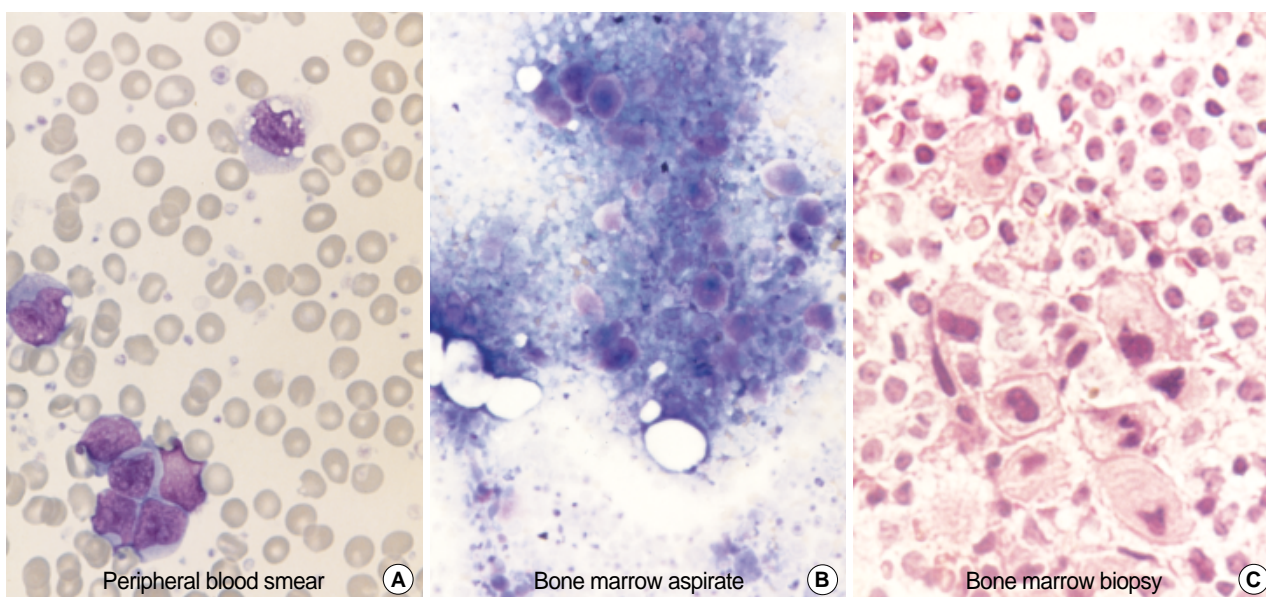


Fig. 1. Bone marrow aspiration reveals tumor cells forming clusters with pseudorosette-like appearance (A, B, Wright-Giemsa stain $\times 400$, $\times 1,000$) and biopsy section shows diffuse infiltration of poorly differentiated tumor cells with rosette formation (C, Wright-Giemsa stain $\times 100$).

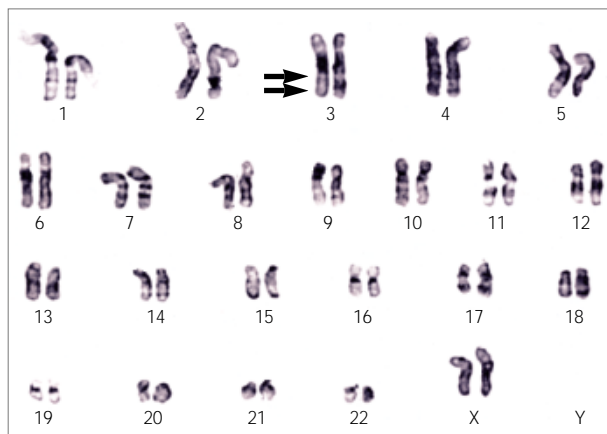


Fig. 2. Karyotype of G-banded bone marrow metaphase cell of AML, M1 patient showing $inv(3)(q21q26)$. This patient has thrombocytosis and dysmegakaryopoietic features. Arrows indicate paracentric inversion with breakage and reunion at bands 3q21 and 3q26.

던 10예의 혈소판수의 분포는 $153 \times 10^9/L$ 에서 $304 \times 10^9/L$ 까지의 분포를 보였으며 중앙값은 $183 \times 10^9/L$ 로 측정되었다. 이 중 8예에서 골수의 거핵세포의 수가 정상이거나 증가되어 되어 있었으며 그 중 2예에서는 거핵세포 계열을 포함한 전 계열의 이형성이 관찰되었으나 염색체 핵형은 2예 모두 46,XY로 관찰되었다. 또한 염색체 3q의 이상과 혈소판수의 증가없이 거핵세포의 이형성만을 보인 경우가 4예가 있었고, 이 중 골수이형성 증후군에서 급성 골수성 백혈병으로 전환된 1예는 핵형 분석상 7번 단일 염색체가 있었고 적혈구의 이형성을 동반하고 있었다. 염색체 3q 이

상과 혈소판 증가 혹은 거핵구 이형성간의 관계를 Table 1에 정리하였다.

임상 경과에 있어서 염색체 3q 이상을 보인 9예 중 $inv(3)$ 를 포함한 6예는 완전 관해에 도달하였고 3예에서 불량한 치료 성적을 보였으며 염색체 3q의 이상없이 거핵세포의 이형성과 혈소판 증가가 관찰된 2예 중 1예는 완전 관해에 도달하지 못했다.

고 찰

염색체 3q 이상은 악성 혈액 질환의 0.43-3.4%에서 동반될 수 있으며[6, 25], Grigg 등은 염색체 3q 이상을 보인 환자의 16%에서 혈소판증가가 관찰되었다고 보고한 바 있다[13]. 본 연구결과에서는 염색체 3q 이상이 급성 백혈병 환자의 3.9%에서 관찰되었고 이중 3예(33%)에서 혈소판수가 정상이거나 증가되어 있음을 확인하였다. 그러나 말초혈액에서의 혈소판 증가가 반드시 골수내 거핵세포의 증가 및 이형성과 동반되어 나타나지는 않았다. 또한 이러한 소견은 염색체 3q의 이상없이 관찰되었을 뿐만 아니라, 염색체 3q의 이상이 있음에도 불구하고 거핵세포와 혈소판의 수적 감소를 보인 예도 있어 두 소견사이의 직접적인 관련성을 관찰할 수는 없었다. 염색체 3q 이상이 있는 군에서 나타나는 혈소판 감소증은 백혈병 세포에 의한 골수의 광범위한 침습, 거핵세포의 성숙장애, 혈소판 기능이상이나 말초혈액의 혈소판 소모 증대 등 복합적 요인에 의해서 부분적으로 설명될 수 있을 것으로 생각하였다.

Suzukawa 등은 염색체 3q26.33-q27에 위치한 혈소판 생성

Table 1. Hematologic and clinical features of 23 patients with 3q abnormalities, thrombocytosis or dysmegakaryopoiesis

Group	3q abn	Dys	Thrombo- cytosis*	Sex/Age	Diagnosis	PLT($\times 10^9/L$)	Karyotype	Response to Tx (Survival, Months) [†]
1	+	+	+	F/78	AML, M7	230	46,XX,t(2;3)(q31;q25)?c[20]	CR (4+)
				F/30	AML, M1	1623	46,XX,inv(3)(q21q26)[3]/46,XX[5]	CR (6+)
				M/4	ALL, L2	143	46,XY,?inv(3)(q21q26)[1]/46,XY[19]	CR (15+)
2	+	+	-	M/72	AML, M7	11	57~62,XY,+Y,t(1;3)(q25;q23),+der(1)t(1;3)(q25;q23),+2,+8,+9,+10,+11,+14,+15,+16,+18+20,+21,+22,add(22)(p13),+mar[cp20]	NA
				F/69	AML, M1	93	46,XX,t(3;3)(q21;q26),add(9)(p13)[2]	Persistence (3+)
3	+	-	-	F/42	AML, M3	73	47,XX,t(3;7)(q25;p22),+8,t(15;17)(q22;q12)[4]/47,X,del(X)(q26),idem[7]/46,XX[2]	CR (21+)
				M/25	AML, M2	71	44~45,XY,der(1)t(1;3)(p36;q21),add(5)(q11),add(9)(p11),-13,-14,+mar1,+mar2[cp8]	Expired (6)
				M/30	AML, M1	48	46,XY,del(3)(q21),del(11)(p13)[19]/46,XY[1]	CR (4+)
				M/2	ALL, L1	7	45,XY,-1,?t(3;12)(q27;q15),?add(5)(q33),-7,-9,-10,+3mar[16]/46,XY[4]	CR (27+)
4	-	+	+	M/42	AML, M2	218	46,XY[1]	Expired (26)
				M/48	AML, M2	161	46,XY[20]	CR (6+)
5	-	+	-	M/46	AML, M2	67	46,XY[13]	CR (45+)
				F/51	AML, M2	61	46,XX,del(20)(q11.2)[1]/46,XX[5]	Expired (29)
				M/74	AML, M4	29	46,XY[20]	NA
				M/52	2ndary AML	89	47,XXY,-7,+8[18]/68~79<3n>,XXXY,+22[cp2]	Expired (9)
6	-	-	+	F/2	AML, M0	304	46,XX[20]	CR (51+)
				F/69	AML, M2	233	46,XX[20]	Expired (6)
				M/25	AML, M5a	218	46,XY[20]	CR (29+)
				M/42	AML, M2	190	46,XY,del(9)(q21)[9]/46,idem,del(11)(q23)[6]/46,XY[5]	CR (28+)
				F/14	AML, M1	167	46,XX,del(9)(p22),del(12)(p12)[15]/47,idem,+6[2]	NA
				F/37	CML	166	46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[5]	Expired (1)
				F/67	AML, M4	153	46,XX[20]	NA
				F/66	ABL	176	46,XX[20]	NA

*normal to increased platelet count; †+ means patient is alive.

Abbreviations: 3q abn, 3q abnormalities; BC, blast crisis; CR, complete remission; Dys, dysmegakaryopoiesis; NR, no remission.

유전자인 TPO 유전자의 전사산물이 염색체 3q 이상이 있는 백혈병 세포에서 역전사 중합효소반응 등에 의해 검출되지 않았다는 연구 결과를 통해 TPO 활성화가 염색체 3q 이상에서 나타나는 혈소판 증가의 직접적인 원인일 가능성은 적으며, 오히려 Evi-1 유전자의 활성화에 의해 조절되는 유전자의 역할이 중요할 것이라고 보고하였다[10]. 또한 일부 보고에서는 염색체 3q의 역위가 있는 급성 백혈병 환자의 혈청 TPO치가 상승되어 있었다는 결과를 통해 간이나 신장에서 TPO의 생성을 자극하는 일종의 사이토카인을 백혈병 세포에서 분비할 것이라는 가설을 제시하였다[14]. TPO 유전자와의 관련성은 정확히 밝혀지지 않았으나, 본 연구 결과에서 염색체 3q 이상을 보인 예 중 특히 3q21과 3q26사이의 역위를 보인 2예는 모두 거핵세포의 이형성 및 수적 증가와 더불어 혈소판수의 증가를 보였고, 이는 3q21과 3q26 사이에 절단점이 있는 inv(3)나 t(3;3)가 다른 3q 이상에 비해

거핵세포의 병적 증가와 관련성이 훨씬 높았다는 Bitter 등의 보고와 일치하였다[15]. inv(3)나 t(3;3)가 있는 경우 원시 조혈간세포 단계의 유전적 결함으로 거핵세포 계열뿐만 아니라 다른 계열의 이형성도 관찰될 수 있는 것으로 보고되었으나[16], 본 연구에서는 inv(3)가 있었던 2예 모두 다른 계열의 이형성을 보이지는 않았다. Bloomfield 등은 1p36과 3q21의 전좌가 있는 혈액 종양의 경우 심한 빈혈, 정상적인 혈소판 수치 및 심한 거핵세포 이형성을 보이면서 치료에 대한 반응이 매우 불량하다고 보고하였다[17]. 그러나 본 연구에서 이러한 염색체 핵형을 보인 1예는 빈혈, 혈소판 수치 및 거핵세포의 이형성 등의 소견은 특징적이지 않았으나 진단 후 6개월째 치료에 반응하지 않고 사망하여 불량한 예후를 보였다. 이 환자는 1p36과 3q21의 전좌뿐만 아니라 add(5), add(9), 13번 단일 염색체와 14번 단일 염색체 등 복합 염색체 이상을 동반하였는데, 이런 경우 3q 이상을 혈액학

적, 임상적 양상의 직접적 원인으로 결론짓기 어렵다. 예를 들어, del(5q)나 7번 단일 염색체가 있는 경우 거핵세포의 이형성, 혈소판 증가와 함께 불량한 예후를 보일 수 있어 3q 이상과 유사한 양상을 보일 수 있다[18]. 본 연구결과에서는 2예가 7번 단일 염색체를 동반하였으나 2예 모두 이러한 특징이 관찰되지는 않았다.

거핵세포의 이형성과 관련없이 3q21과 3q26의 이상이 있는 경우 치료 반응 정도가 매우 불량하여 이를 불량한 예후 인자로 보고한 예[1, 6, 13]가 많이 있으나, 본 연구결과에서는 inv(3)를 포함한 6예는 완전 관해에 도달하였고 3예에서 불량한 치료 성적을 보여 염색체 3q의 이상없이 거핵세포의 이형성 및 증가를 보인 군의 치료성과 비교하였을 때 유의한 차이를 관찰할 수는 없었으며 불량한 치료 반응을 보였던 예들은 복합 염색체 이상을 포함한 여러 불량 예후 인자들이 동반되어 있었을 것으로 생각되었다. 그러므로, 3q 이상과 거핵세포의 이형성, 혈소판 수치 및 예후와의 관련성을 규명하기 위해서는 3q21과 3q26사이에 위치하며 혈소판 생성과 관련된 유전자들의 분자생물학적 연구가 도움이 되리라 생각된다. 지금까지 3q21과 3q26사이에 이상이 있었던 환자에서 transferrin (TF)과 transferrin receptor (TFR) 유전자의 재배열, Evi-1 유전자의 발현 등 관련 유전자에 대한 분자유전학적 연구 결과가 제한적으로 보고되고 있으나[19, 20], 염색체 3q의 이상과 혈소판 증가와의 연관성을 밝힐 수 있는 병적 기전은 아직도 불분명한 상태이다. 앞으로 TPO뿐만 아니라, 3q21에 위치하여 세포의 증식을 자극하며 혈소판 수에 영향을 줄 수 있는 유전자로 알려진 TF[21], zinc finger protein 9[22], retinol-binding protein 1[23] 및 nuclear protein BM28[24]과 3q26에 위치하는 것으로 추정되는 Evi-1 유전자 등에 대한 연구가 염색체 3q 이상의 유전적 결함을 규명하는 데 도움이 될 것으로 생각하였다.

결론적으로 급성 백혈병을 포함한 악성 혈액 질환이 있는 환자에서 골수검사상 거핵세포의 이형성 및 증가와 말초혈액내 혈소판증가는 드물지 않게 관찰되며 이러한 현상이 반드시 3q21과 3q26의 이상과 연관되어 나타나지는 않았으나 3q 이상을 가진 환자군에서 혈소판 수치가 정상이거나 증가한 빈도는 비교적 높았다. 또한 본 연구에서는 염색체 3q 이상만을 동반한 거핵세포의 이형성이 불량한 예후와 관련되어 있지는 않았다.

요 약

배경 : 급성 백혈병 환자는 대부분 말초 혈액의 혈소판 감소증을 동반하고 있으나, 3번 염색체 장완의 band 21과 26사이에 재배열이 있는 경우 골수 검사상 거핵세포의 이형성 및 수적 증가를 보이고 말초 혈액 검사에서 혈소판수가 증가하는 예가 보고되고 있다. 그러나 염색체 3q의 이상과 거핵세포의 이형성을 포함한 수적 증가사이의 연관성 및 병태적 기전은 아직 불분명한 실정이다. 이에 저자들은 급성 백혈병 환자중 염색체 3q 이상을 보

였거나 혈소판 감소증이 없었던 23예를 분석하여 염색체 3q 이상과 거핵구 형성과의 관련성 및 임상적 특성을 정리해 보고자 하였다.

방법 : 1995년 1월부터 1999년 1월까지 삼성서울병원 임상병리과에서 시행된 골수검사상 급성 백혈병 및 만성 골수성 백혈병의 아세포성 발증기로 진단되었던 환자 229예 중 혈소판 감소가 없었으나 염색체 3q 이상을 보이지 않았던 10예, 염색체 3q 이상을 보였던 9예와 골수검사상 이형성증만을 보였던 4예 등 총 23예를 대상으로 진단당시 세포조직학적 소견과 핵형분석 결과를 재검토하였고 임상소견을 조사하였다.

결과 : 염색체 3q 이상은 9예(3.9%)에서 관찰되었고 거핵세포의 이형성과 혈소판수의 정상 혹은 증가는 각각 11예(4.8%)와 13예(5.7%)에서 관찰되었다. 염색체 3q 이상이 있었던 9예는 $7 \times 10^9/L$ 에서 $1623 \times 10^9/L$ 의 혈소판수의 분포를 보였으며 이중 혈소판수의 감소를 보였던 6예 모두 거핵세포의 감소 소견을 보였으나 이중 2예는 거핵세포의 이형성이 관찰되었다. 혈소판수의 감소가 없었던 3예 모두 거핵세포의 증가 및 이형성이 관찰되었다. 이들은 핵형분석상 t(2;3)(q31;q25)와 inv(3)(q21q26)을 보였으며, 모두 치료반응이 양호하여 완전관해를 보였다. 염색체 3q 이상없이 혈소판 수가 정상이었던 10예 중 8예는 거핵세포의 수가 정상이거나 증가되어 있었으며 이중 2예에서는 전 계열의 이형성이 동반되어 있었으나 정상적인 핵형을 보였다.

결론 : 급성 백혈병을 포함한 악성 혈액 질환이 있는 환자의 골수에서 거핵세포의 이형성 및 증가와 말초혈액내 혈소판증가는 드물지 않게 관찰되며 이러한 현상이 염색체 3q 이상과 연관되어 있지는 않았으나, 3q 이상을 가진 환자군에서 혈소판 수치가 정상이거나 증가한 빈도는 비교적 높았고 염색체 3q 이상만을 동반한 거핵세포의 이형성이 불량한 예후와 관련되어 있지는 않았다.

참고문헌

1. Lee EJ, Schiffer CA, Tomiyasu T, Testa JR. *Clinical and cytogenetic correlations of abnormal megakaryocytopoiesis in patients with acute leukemia and chronic myelogenous leukemia in blast crisis. Leukemia* 1990; 4: 350-3.
2. Yamagata N, Shimazaki C, Kikuta T, Hirai H, Sumikuma T, Sudo Y, et al. *A translocation between 3q21 and 12q24 in a patient with minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0). Cancer Genet Cytogenet* 1997; 97: 90-3.
3. Rabinowitz AP. *Paracentric inversion of chromosome 3 (q21q26) in a patient with chronic myelomonocytic leukemia and a normal platelet count. Cancer Genet Cytogenet* 1994; 75: 147-9.
4. Schnittger S, Schoch C, Streubel B, Hinrichs H, Ostremba B, Parwaresch R, et al. *A case of atypical myelodysplastic syndrome with micromegakaryocytes, normal platelet count, and t(3;12)(q21;p13) with*

- inv(3)(q21q26)*. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 20: 292-8.
5. Shi G, Weh H, Duhren U, Zeller W, Hossfeld DK. *Chromosomal abnormality inv(3)(q21q26) associated with multilineage hematopoietic progenitor cells in hematopoietic malignancies*. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 96: 58-63.
 6. Fonatsch C, Gudat H, Lengfelder E, Wandt H, Silling-Engelhardt G, Ludwig W, et al. *Correlation of cytogenetic findings with clinical features in 18 patients with inv(3)(q21q26) or t(3;3)(q21;q26)*. *Leukemia* 1994; 8: 1318-36.
 7. Morishita K, Parganas E, Willman CL, Whittaker MH, Drabkin H, Oval J, et al. *Activation of Evi-1 gene expression in human acute myelogenous leukemias by translocations spanning 300-400 kilobases on chromosome band 3q26*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3937-41.
 8. Eaton DL, Gurney A, Malloy B, Kuang WJ, Hass PE, Xie MH, et al. *Biological activity of human thrombopoietin (TPO), the c-mpl ligand, and TPO variants and the chromosomal localization of TPO*. *Blood* 1994; 84 (suppl.1): 241a.
 9. Bouscary D, Fontenay-Roupie M, Chretien S, Hardy AC, Viguie F, Picard F. *Thrombopoietin is not responsible for the thrombocytosis observed in patients with acute myeloid leukemias and the 3q21q26 syndrome*. *Br J Haematol* 1995; 91: 425-7.
 10. Suzukawa K, Satoh H, Taniwaki M, Yokota J, Morishita K. *The human thrombopoietin gene is located on chromosome 3q26.33-q27, but is not transcriptionally activated in leukemia cells with 3q21 and 3q26 abnormalities (3q21q26 syndrome)*. *Leukemia* 1995; 9: 1328-31.
 11. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. *Proposals for the classification of acute leukemias. French-American-British (FAB) co-operative group*. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-8.
 12. Mitelman F, ed. *ISCN 1995: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (1995)*. Farmington: S Karger, 1995: 1-114.
 13. Grigg AP, Gascoyne RD, Phillips GL, Horsman DE. *Clinical, haematological and cytogenetic features in 24 patients with structural rearrangements of the Q arm of chromosome 3*. *Br J Haematol* 1993; 83: 158-65.
 14. Pinto MR, King MA, Goss GD, Bezwoda WR, Fernandes-Costa F, Mendelow B, et al. *Acute megakaryoblastic leukemia with 3q inversion and elevated thrombopoietin (TSF): an autocrine role for TSF?*. *Br J Haematol* 1985; 61: 687-94.
 15. Bitter MA, Neilly ME, Le Beau MM, Pearson MG, Rowley JD. *Rearrangements of chromosome 3 involving bands 3q21 and 3q26 are associated with normal or elevated platelet counts in acute nonlymphocytic leukemia*. *Blood* 1985; 66: 1362-70.
 16. Jenkins RB, Tefferi A, Solberg LA, Dewald GW. *Acute leukemia with abnormal thrombopoiesis and inversions of chromosome 3*. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 39: 167-79.
 17. Bloomfield CD, Garson OM, Volin L, Knuutila S, de la Chapelle A. *t(1;3)(p36;q21) in acute nonlymphocytic leukemia: A new cytogenetic-clinicopathologic association*. *Blood* 1985; 66: 1409-13.
 18. Van den Berghe H, Vermaelen K, Mecucci C, Barbieri D, Tricot G. *The 5q- anomaly*. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 17: 189-255.
 19. Abe Y, Muta K, Yufu Y, Takahira H, Nishimura J, Nawata H. *The transferrin receptor system is not involved in the pathogenesis of hematological disorders with 3q inversion*. *Am J Hematol* 1990; 33: 215-9.
 20. Fichelson S, Dreyfus F, Berger R, Melle J, Bastard C, Miclea JM, et al. *Evi-1 expression in leukemic patients with rearrangement of the 3q25-q28 chromosomal region*. *Leukemia* 1992; 6: 93-9.
 21. Yang F, Lum JB, McGill JR, Moore CM, Naylor SL, van Bragt PH, et al. *Human transferrin: cDNA characterization and chromosomal localization*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 2752-6.
 22. Lusic AJ, Razavachisth TB, Klisak J, Heinzmann C, Mohandas T, Sparkes RS. *Mapping of the gene for CNBP, a finger protein, to human chromosome 3q13.3-q24*. *Genomics* 1990; 8: 411-4.
 23. Nilsson MH, Spurr NK, Lundvall J, Rask L, Peterson PA. *Human cellular retinol-binding protein gene organization and chromosomal location*. *Eur J Biochem* 1988; 173: 35-44.
 24. Todorov I, Lavigne J, Sakr F, Kaneva R, Folsy S, Bibor-Hardy V. *Nuclear matrix protein mitotin mRNA is expressed at constant level during the cell cycle*. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 177: 395-400.
 25. Dewald GW, Schad CR, Lilla VC, Jalal SM. *Frequency and photographs of HGM11 chromosome anomalies in bone marrow samples from 3996 patients with malignant hematologic neoplasms*. *Cancer Genet Cytogenet* 1993; 68: 60-9.